

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006092

International filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-111674  
Filing date: 06 April 2004 (06.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 4 月 6 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 1 1 6 7 4

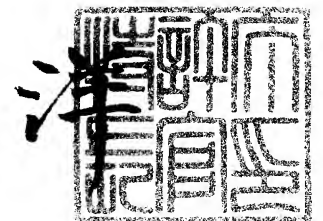
パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
J P 2 0 0 4 - 1 1 1 6 7 4  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): ニプロ株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	16-034
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	A61K 9/08
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
【氏名】	甲斐 俊哉
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
【氏名】	片山 直久
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
【氏名】	横江 淳一
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
【氏名】	佐藤 誠
【特許出願人】	
【識別番号】	000135036
【氏名又は名称】	ニプロ株式会社
【代表者】	佐野 實
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	003919
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有する造粒物であって、該電解質が造粒物全体に均一に分布する造粒物と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含む粒子を含有し、平均粒子径が約 $100\mu\text{m}$ ～ $1500\mu\text{m}$ である固形製剤（A）と、重曹を含有する固形製剤（B）との2つの製剤を含む透析用固形製剤。

【請求項 2】

塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含有する造粒物であって、該電解質と酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩が造粒物全体に均一に分布する造粒物を含み、平均粒子径が約 $100\mu\text{m}$ ～ $1500\mu\text{m}$ である固形製剤（A）と、重曹を含有する固形製剤（B）との2つの製剤を含む透析用固形製剤。

【請求項 3】

前記造粒物が、噴霧乾燥造粒法によって得られた造粒物である、請求項 1 または 2 記載の透析用固形製剤。

【請求項 4】

酢酸以外の有機酸が、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキサロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸である、請求項 1 または 2 記載の透析用固形製剤。

【請求項 5】

酢酸塩以外の有機酸塩が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウムからなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸塩である、請求項 1 または 2 記載の透析用固形製剤。

【請求項 6】

有機酸がクエン酸であり、酢酸塩以外の有機酸塩がクエン酸塩である、請求項 1 または 2 記載の透析用固形製剤。

【請求項 7】

前記造粒物同士が複数個結合している、請求項 1 記載の透析用固形製剤。

【請求項 8】

固形製剤（A）において、少なくとも1種の粒子が均一に混合されてなる、請求項 1 または 2 記載の透析用固形製剤。

【請求項 9】

さらに、前記固形製剤（B）が塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび酢酸塩以外の有機酸塩から選ばれた一種以上の電解質を含む、請求項 1 または 2 記載の透析用固形製剤。

【請求項 10】

固形製剤（A）および／または固形製剤（B）がブドウ糖を含む、請求項 1 または 2 記載の透析用固形製剤。

【請求項 11】

塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧乾燥し、造粒物を得る工程（1）、および  
該造粒物に、クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子を混合する工程（2）  
により固形製剤（A）を製造する、請求項 1 または 2 記載の透析用固形製剤の製造方法。

【請求項 12】

前記水溶液中に、クエン酸および／またはクエン酸塩を溶解させる、請求項 11 記載の製造方法。

【請求項 13】

前記水溶液中にブドウ糖を溶解させるか、あるいは、工程（２）において、又は工程（２）の後に、ブドウ糖を混合する、請求項１１記載の製造方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 透析用固形製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液透析等の血液浄化療法に使用する重炭酸含有透析液を調製するための、電解質成分およびpH調節剤を含む透析用固形製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

慢性腎不全患者等に行われる、血液浄化療法の最も一般的な療法に血液透析療法（人工透析療法）がある。血液透析治療では、老廃物の除去、除水を行うほかに、血清電解質濃度の改善、酸塩基平衡の是正等を行うことを目的としている。生体内のアルカリ化剤である重炭酸イオンが小分子であることから、透析によって除去され、重篤な低重炭酸イオン血症をきたすことを予防するために、使用する透析液中には大量のアルカリ化剤が必要となる。したがって、アルカリ化剤として重炭酸塩が最適であることは当然であるが、重炭酸透析液では、重炭酸イオンがカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンと反応して、不溶性化合物（炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸金属塩）を生成し、不安定であること、また、細菌が繁殖しやすいことから、長期間の保存が困難であること等の問題があった。

【0003】

そこで、酢酸が肝臓で代謝され重炭酸に変換されることを利用して、アルカリ補充を図る方法が確立され、安定した透析液を供給できることから、アルカリ化剤として酢酸塩を用いる酢酸透析液が使用されるようになった。この結果、高いアルカリ濃度が設定できるようになり、十分な重炭酸の補充が可能となったが、一方、酢酸には血管拡張や心機能の抑制作用がみられ、酢酸の代謝の遅い酢酸不耐症患者には、酢酸に起因する透析不均衡症候群の悪化や透析中血中のCO<sub>2</sub>が大量に透析液中に失われることで、呼吸抑制が生じる等の問題点が出現した。

【0004】

その後、透析患者の増加や糖尿病などの対象患者の拡大に伴い、透析不均衡症候群の頻度と重症度が高まり、また通常の透析患者でも透析中の不快感が軽微な無症候透析への要求が増えてきたこと、これらの症状の原因として、酢酸の関与が強く疑われたから、現在では、アルカリ化剤として酢酸塩を用いる酢酸透析から、炭酸水素ナトリウムを用いる重炭酸透析が主流となっている。

【0005】

一般に、重炭酸透析では、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオン等を含む電解質成分、pH調節剤および／またはブドウ糖を含む固形製剤である「A剤」と、重炭酸イオンの炭酸水素ナトリウムからなる固形製剤である「B剤」の2剤構成となっている。これは、重炭酸イオンがカルシウムイオンおよびマグネシウムイオンと反応して、不溶性化合物である炭酸金属塩が生成することを防ぐためである。

【0006】

また、現在市販されている重曹を含む透析製剤の組成は以下に示したように、重曹透析製剤といってもpH調節剤としての酢酸や酢酸ナトリウム等、以前の酢酸透析ほどではないが、2～12mEq/Lの酢酸が入っているのが現状である。

Na <sup>+</sup>	120～150	mEq/L
K <sup>+</sup>	0.5～3.0	mEq/L
Ca <sup>+</sup>	1.5～4.5	mEq/L
Mg <sup>+</sup>	0～2.0	mEq/L
Cl <sup>-</sup>	90～135	mEq/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20～35	mEq/L
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	2.0～12	mEq/L
ブドウ糖	0～2.5	g/L

#### 【0007】

当初は、pH調節剤としての2～12mEq/L程度の酢酸または酢酸ナトリウムの添加は問題ないと考えられていたが、酢酸は元来、生体にほとんど存在しないものであるため(0.1mEq/L以下)、最近では透析の長期化に伴い、酢酸に起因すると思われる透析中の頭痛や血圧低下等の臨床症状の発現が問題となっている。また、ダイアライザーの性能の向上等により、酢酸が過度に負荷され循環器に悪影響を及ぼすようになり、酢酸不耐症等、酢酸の毒性は予想以上に強いということが認識されるようになってきた。

#### 【0008】

使用時のカルシウムやマグネシウムの炭酸塩の沈殿を防ぐ目的でクエン酸、クエン酸ナトリウムを使用した製剤に関する技術は従来から知られている(特許文献1)が、酢酸を含有しない製剤(以下、アセテートフリー製剤)に関する処方は開示されていない。また、アセテートフリー製剤に関する技術は、既に公開されているものもあるが(特許文献2)、成分が均一で保存安定性(特に長期の保存安定性)に優れた製剤については、何ら開示されていない。また、重曹と電解質を1つの室に収容した一剤型透析用製剤を製造する目的で、固体有機酸としてクエン酸を使用した製造方法が開示されている(特許文献3～7)が、同時に酢酸ナトリウムを用いた製造方法である。

そこで、酢酸を完全に除去した透析用固形製剤の開発が求められてきた。

#### 【0009】

【特許文献1】特開平10-87478号公報

【特許文献2】特開2003-339853号公報

【特許文献3】特開平6-335527号公報

【特許文献4】特開平6-335528号公報

【特許文献5】特開平8-092070号公報

【特許文献6】特開平8-092071号公報

【特許文献7】特開平8-169836号公報

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0010】

本発明の目的は、酢酸を全く含有せず、かつ成分均一性と保存安定性に優れた透析用固形製剤およびその製造方法を提供するものである。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0011】

本発明者らは、上記問題を解決するために鋭意検討を行った結果、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有する造粒物であって、該電解質が全体に均一に分布する造粒物と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含む粒子を含有し、平均粒子径が約100 $\mu$ m～1500 $\mu$ mである固形製剤(A)と、重曹を含有する固形製剤(B)との2つの製剤を含む透析用固形製剤、あるいは、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含有する造粒物であって、該電解質と酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩が全体に均一に分布する造粒物を含み、平均粒子径が約100 $\mu$ m～1500 $\mu$ mである固形製剤(A)と、重曹を含有する固形製剤(B)との2つの製剤を含む透析用固形製剤によって、上記課題が解決されることを見だし、本発明に到達した。

#### 【0012】

すなわち、本発明は、

(1) 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有する造粒物であって、該電解質が全体に均一に分布する造粒物と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含む粒子を含有し、平均粒子径が約100 $\mu$ m～1500 $\mu$ mである固形製剤(A)と、重曹を含有する固形製剤(B)との2つの製剤を含む透析用固形製剤、

(2) 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含有する造粒物であって、該電解質と酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩が全体に均一に分布する造粒物を含み、平均粒子径が約 $100\mu\text{m}$ ～ $1500\mu\text{m}$ である固形製剤(A)と、重曹を含有する固形製剤(B)との2つの製剤を含む透析用固形製剤、

(3) 前記造粒物が、噴霧乾燥造粒法によって得られた造粒物である、上記(1)または(2)記載の透析用固形製剤、

(4) 酢酸以外の有機酸が、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキザロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸である、上記(1)または(2)記載の透析用固形製剤、

(5) 酢酸塩以外の有機酸塩が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウムからなる群から選ばれる少なくとも一種の有機酸塩である、上記(1)または(2)記載の透析用固形製剤、

(6) 有機酸がクエン酸であり、酢酸塩以外の有機酸塩がクエン酸塩である、上記(1)または(2)記載の透析用固形製剤、

(7) 前記造粒物同士が複数個結合している、上記(1)または(2)記載の透析用固形製剤、

(8) 固形製剤(A)において、少なくとも1種の粒子が均一に混合されてなる、上記(1)または(2)記載の透析用固形製剤、

(9) さらに、前記固形製剤(B)が塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび酢酸塩以外の有機酸塩から選ばれた一種以上の電解質を含む、上記(1)または(2)記載の透析用固形製剤、

(10) 固形製剤(A)および／または固形製剤(B)がブドウ糖を含む、上記(1)または(2)記載の透析用固形製剤、

(11) 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧乾燥し、造粒物を得る工程(1)、および

該造粒物に、クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子を混合する工程(2)

により固形製剤(A)を製造する、請求項1または2記載の透析用固形製剤の製造方法、

(12) 前記水溶液中に、クエン酸および／またはクエン酸塩を溶解させる、上記(11)記載の製造方法、および

(13) 前記水溶液中にブドウ糖を溶解させるか、あるいは、工程(2)において、又は工程(2)の後に、ブドウ糖を混合する、上記(11)記載の製造方法に関する。

#### 【発明の効果】

##### 【0013】

本発明の透析用固形製剤は、酢酸および酢酸塩を全く使用せず、生体内にも存在する酸である有機酸(例えば、クエン酸)および／または有機酸塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を使用することに特徴がある。これにより、アセテートフリーの重曹透析液を調製することができる。

従来の透析用固形製剤においては、酢酸および／または酢酸塩が含まれていたのに対し、本発明の透析用固形製剤では、酢酸および酢酸塩を一切含まず、炭酸水素ナトリウムを主たるアルカリ化剤として含有するため、より生理的な処方であり、透析患者(特に酢酸不耐性患者)等への酢酸に起因する悪影響を防止することができる。また、本発明の透析用固形製剤は、含量均一性が良く、保存安定性に優れており、透析療法を実施している医療機関に十分な量を保管しておくこともできる。

さらに、本発明の透析用固形製剤において、固形製剤(A)中に含まれる造粒物は、噴



霧乾燥造粒法によって製造されるため、電解質が均一に分布した造粒物であり、溶解性にはばつきがない。また、有機酸および／又は有機酸塩として、固体有機酸および／又は固体有機酸塩を使用しているため、造粒物の強度が向上し、運送時や保管時の微粉の発生を抑制する効果がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明の透析用固形製剤は、水に溶解させて、重曹含有透析液を調製するための固形製剤であり、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含有する、平均粒子径約 $100\mu\text{m}$ ～ $1500\mu\text{m}$ である固形製剤（A）と、重曹を含有する固形製剤（B）との2つの製剤を含んでいる。

【0015】

固形製剤（A）は、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、pH調節剤として、酢酸以外の有機酸および／または酢酸塩以外の有機酸塩を含んでいる。さらに、本発明の固形製剤（A）は、ブドウ糖を含んでもよい。

【0016】

固形製剤（A）は、

（i） 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有する造粒物であって、該電解質が全体に均一に分布する造粒物と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含む粒子を含有するか、あるいは、

（ii） 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含有する造粒物であって、該電解質と酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩が全体に均一に分布する造粒物を含んでいる。

電解質が全体に均一に分布する、あるいは、電解質と酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩が全体に均一に分布するとは、該造粒物の任意の一部を取り、その成分組成を測定したとき、採取した部分に関わらず、その成分組成が一定であることである。該造粒物は、前記の電解質成分以外に、酢酸以外の有機酸（例えばクエン酸）および／または酢酸塩以外の有機酸塩（例えば、クエン酸ナトリウム）を含有していてもよい。また、ブドウ糖を含有していてもよい。

【0017】

固形製剤（A）の平均粒子径は、これらの造粒物および他の粒子を含む、固形製剤（A）中の全ての粒子の平均粒子径であり、約 $100\mu\text{m}$ ～ $1500\mu\text{m}$ であることが好ましく、含量均一性の観点からさらに好ましくは約 $100\sim 800\mu\text{m}$ で、最も好ましくは、約 $180\sim 800\mu\text{m}$ である。

複数種の粒子（造粒物を含む）が固形製剤（A）中に含有される場合は、これらが均一に混合されていることが好ましい。

【0018】

本発明における好ましい電解質組成の1例としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、炭酸水素ナトリウムおよびクエン酸からなる組成が挙げられる。さらに該組成に、ブドウ糖および／またはクエン酸ナトリウムを配合しても良い。各電解質の組成物の好ましい配合量は、透析液として適切な濃度に希釈した場合に下記の表の範囲になるように、適宜決定できる。

Na <sup>+</sup>	120～160	mEq/L
K <sup>+</sup>	0.5～3.0	mEq/L
Ca <sup>+</sup>	1.5～4.5	mEq/L
Mg <sup>+</sup>	0～2.0	mEq/L
Cl <sup>-</sup>	90～135	mEq/L

HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20 ~ 35	mEq/L
クエン酸イオン	2.0 ~ 20	mEq/L
ブドウ糖	0 ~ 2.5	g/L

#### 【0019】

本発明に用いる酢酸以外の有機酸としては、固体有機酸が好ましく、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキサロ酢酸、グルコン酸、イソクエン酸、リンゴ酸およびピルビン酸からなる群から選ばれた一種以上の有機酸が好ましい。このうち、特に好ましくはクエン酸である。

有機酸としてクエン酸を使用する場合は、使用時のpHを約7.2~7.4に調節するために必要な量を添加すればよいが、この量は、固形製剤(B)中に含まれる重曹の量に依存する。

#### 【0020】

酢酸塩以外の有機酸塩としては、固形有機酸塩が好ましく、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウムからなる群から選ばれた一種以上の有機酸塩が好ましい。このうち、特に好ましくはクエン酸ナトリウムである。

有機酸塩としてクエン酸ナトリウムを使用する場合は、使用時のpHを約7.2~7.4に調節するために必要な量を添加すればよいが、この量は、固形製剤(B)中に含まれる重曹の量に依存する。

#### 【0021】

本発明の固形製剤(B)は重曹を含有する固形製剤であれば特に限定されないが、重曹の含有量は、透析液として適切な濃度に希釈した場合に、ナトリウムが約120~160mEqの範囲であることが好ましい。固形製剤(B)は、さらにブドウ糖を含んでいてもよい。

また、本発明の透析用固形製剤は、固形製剤(A)および固形製剤(B)と、それ以外のブドウ糖を含む固形製剤とから構成されていてもよい。

#### 【0022】

本発明の透析用固形製剤の製造方法としては、透析用固形製剤の製造に用いられる、種々公知の噴霧乾燥造粒法を用いることができる。

本発明において、噴霧乾燥造粒法に用いる装置は、一般的な噴霧乾燥装置であればよく、また流動層造粒、転動流動層造粒などの流動層の形成とスプレー乾燥が可能な装置であってもよい。好ましくは、効率よく噴霧乾燥が可能な噴霧乾燥装置を用いる。固形重曹透析用製剤の噴霧乾燥造粒において、噴霧する電解質水溶液に、酢酸を除く有機酸(例えばクエン酸等)および／又は酢酸塩を除く有機酸塩(例えばクエン酸塩等)を溶解させてもよく、さらにブドウ糖を同時に溶解させて噴霧乾燥を行ってもよい。ブドウ糖は水分と熱の影響により一般的な湿式造粒では着色する可能性があるが、本発明の噴霧乾燥によれば、瞬時に造粒・乾燥されて装置外へ排出されるため、このような着色が生じにくいという特長がある。また、ブドウ糖は最後に混合してもよいし、透析液の調製時に適量を添加してもよい。

#### 【0023】

本発明の製造方法においては、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の電解質を含有する水溶液を噴霧乾燥し、造粒物を得る工程(1)、および該造粒物に、クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子を混合する工程(2)により固形製剤(A)を製造することが好ましい。

クエン酸および／又はクエン酸塩を含む粒子には、造粒工程を経たものに限らず、単なるクエン酸および／又はクエン酸塩の粉末等も含まれる。

前記水溶液は、前記の各成分の中どれか一種類以上を含有する以外に、酢酸以外の有機酸（好ましくは、クエン酸）および／または酢酸塩以外の有機酸塩（好ましくは、クエン酸ナトリウム）を加えて水溶液とすることもできる。

また、前記水溶液中にブドウ糖を溶解させてもよい。あるいは、工程（２）において、又は工程（２）の後に、ブドウ糖を混合してもよい。

#### 【００２４】

本発明の製造工程において、噴霧する液滴径の調整は、電解質を溶解した水溶液の濃度を増加させる、スプレーの噴霧速度を速くする、またはスプレー噴霧の空気圧を低下させることにより液滴径を小さくすることができ、逆に前記電解質水溶液の濃度を低くし、スプレー噴霧速度を遅くし、またはスプレー噴霧空気圧を高めることにより液滴径を大きくすることができる。

スプレーする電解質水溶液を薄くしすぎると噴霧乾燥に時間がかかり、また濃くしすぎると粗大粒子ができやすくなる。

#### 【００２５】

クエン酸等の固体有機酸および／またはクエン酸塩等の固体有機酸塩は、噴霧乾燥造粒物の強度を高め、運送や保管時の微粉の発生を抑制する効果があるため、他の電解質とともに固体有機酸および／または固体有機酸塩を溶解した水溶液を用いて、噴霧乾燥造粒することが好ましい。また、電解質溶液の噴霧乾燥造粒の後に、これらの粉末を混合しても、均一で安定性に優れた透析用固形製剤とすることが可能である。

#### 【００２６】

以下に実施例をあげて、本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、以下における実施例により限定されるものではない。

#### 【実施例１】

#### 【００２７】

塩化ナトリウム１０００重量部、塩化カリウム２４．４重量部、塩化カルシウム３０．１重量部、塩化マグネシウム１６．６重量部及びクエン酸８３．９重量部を、精製水２重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。該水溶液を用いた噴霧乾燥造粒を、噴霧乾燥造粒機（ニュースピードドライヤーSTREA-1型、パウレック製）中において、吸気温度１２０℃、排気温度８０℃の条件で行った。その結果、平均粒子径約５００μmを有する顆粒状造粒物を得た。この顆粒状造粒物をアルミ包装し固形製剤（Ａ）とした。さらに、固形製剤（Ａ）１１５５重量部に対して、炭酸水素ナトリウム３８５重量部をアルミ包装し固形製剤（Ｂ）として、固形製剤（Ａ）および固形製剤（Ｂ）からなる透析用固形製剤を得た。

#### 【実施例２】

#### 【００２８】

塩化ナトリウム１０００重量部、塩化カリウム２４．４重量部、塩化カルシウム３０．１重量部、塩化マグネシウム１６．６重量部及びクエン酸２６．２重量部を、精製水２６２５重量部に完全に溶解し水溶液を調製した。該水溶液を用いた噴霧乾燥造粒を、噴霧乾燥造粒機（ニュースピードドライヤーSTREA-1型、パウレック製）中において、吸気温度１２０℃、排気温度８０℃の条件で行った。その結果、平均粒子径約５００μmを有する顆粒状造粒物を得た。この顆粒状造粒物に１０９７．３重量部にクエン酸ナトリウム８８．３重量部を、Ｖ型混合機で約１０分間混合し、この顆粒状混合物をアルミ包装し固形製剤（Ａ）とした。さらに、固形製剤（Ａ）１１８６重量部に対して、炭酸水素ナトリウム３８５重量部をアルミ包装し固形製剤（Ｂ）として、固形製剤（Ａ）および固形製剤（Ｂ）からなる透析用固形製剤を得た。

#### 【実施例３】

#### 【００２９】

実施例１と同様にして、顆粒状造粒物（第一の造粒物）を得た（平均粒子径約５００μm）。これとは別に、２５w/w%のブドウ糖水溶液１０００gを調製した。平均粒子径１８０μmのブドウ糖粉末１０００gを転動流動層造粒機（MP-01、パウレック社製）に入れ、流動させたブドウ糖粒子に吸気温度６０℃、ローター回転数３００rpmの条件下で前記ブドウ糖水溶液５００gを噴霧し、平均粒子径が約４５０μmのブドウ糖造粒物（第二の造粒物）を得た。第一の造粒物１１５５重

量部に、第二の造粒物164重量部に添加し、V型混合機で約10分間混合し、この顆粒状混合物をアルミ包装し固形製剤（A）とした。さらに、固形製剤（A）1314重量部に対して、炭酸水素ナトリウム385重量部をアルミ包装し固形製剤（B）として、固形製剤（A）および固形製剤（B）からなる透析用固形製剤を得た。

【0030】

（試験例1）

上記実施例1～3で得られた各試料の固形製剤（A）から、任意に10gを3回採取し、それぞれを水に溶解させて50mLの水溶液を調製した。該水溶液中の各成分含量を測定し、理論値に対する測定した含量の平均値の割合（％）及びCV（％）（変動係数）を表1に示す。

なお、ナトリウム及びカリウムは蛍光光度計で、カルシウム、マグネシウム、はイオンクロマトグラフ、クエン酸はHPLC-UVで、塩素は硝酸銀滴定法で、ブドウ糖は旋光度計によりそれぞれ測定した。

【0031】

【表1】

	Na	K	Ca	Mg	クエン酸	Cl	ブドウ糖
実施例1	101.1 ±0.31	99.8 ±0.35	99.3 ±0.42	99.3 ±0.37	99.6 ±0.36	100.4 ±0.27	—
実施例2	100.9 ±0.22	99.6 ±0.37	98.8 ±0.42	98.6 ±0.26	100.4 ±0.46	100.8 ±0.19	—
実施例3	100.8 ±0.29	99.3 ±0.45	99.1 ±0.35	100.3 ±0.45	99.2 ±0.48	100.2 ±0.21	98.7 ±0.49

（mean±CV％）

表1より、すべての試料について、各成分の含量および均一性は良好であった。

【0032】

（試験例2）

実施例1、実施例2および実施例3の各サンプル固形製剤（A）50gの充填量で、アルミ包装を行い、40℃、75％RHで安定性試験を行い、各測定時点で、性状及び含量を測定した。

粉末透析液の安定性結果（アルミ包装）を表2に示す。

【0033】

【表 2】

		開始時	1箇月
実施例 1	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	$101.1 \pm 0.31$
		K	$99.8 \pm 0.35$
		Ca	$99.3 \pm 0.42$
		Mg	$99.3 \pm 0.37$
		クエン酸	$99.6 \pm 0.36$
		Cl	$100.4 \pm 0.27$
		Glu	—
実施例 2	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	$100.9 \pm 0.22$
		K	$99.6 \pm 0.37$
		Ca	$98.8 \pm 0.42$
		Mg	$98.6 \pm 0.26$
		クエン酸	$100.4 \pm 0.46$
		Cl	$100.8 \pm 0.19$
		Glu	—
実施例 3	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	$100.8 \pm 0.29$
		K	$99.3 \pm 0.45$
		Ca	$99.1 \pm 0.35$
		Mg	$100.3 \pm 0.45$
		クエン酸	$99.2 \pm 0.48$
		Cl	$100.2 \pm 0.21$
		Glu	$98.7 \pm 0.49$

## 【産業上の利用可能性】

【 0 0 3 4 】

本発明の透析用固形製剤は、透析治療実施前に水に溶解し、透析液として医療用に用いることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 酢酸を全く含有せず、かつ成分均一性と保存安定性に優れた透析用固形製剤およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質と、酢酸以外の有機酸および／又は酢酸塩以外の有機酸塩を含む、噴霧乾燥によって得られた造粒物を含有し、平均粒子径約 $100\mu\text{m}$ ～ $1500\mu\text{m}$ の少なくとも１種の粒子からなる固形製剤（Ａ）と、重曹を含有する固形製剤（Ｂ）との２つの製剤を含む透析用固形製剤。

【選択図】 なし

## 出願人履歴

0 0 0 1 3 5 0 3 6

20010403

名称変更

大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号  
ニプロ株式会社